FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948

Ve 67
167

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BOUTOT

Né le 22 Juillet 1923, à Brive (Corrèze)

---

présentée et soutenue publiquement le

ÉRUPTION BULLO-ULCÉREUSE AU COURS D'UN COMA CHLORALOSIQUE

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

—

1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1948 N°.....

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques BOUTOT

Né le 22 Juillet 1923, à Brive (Corrèze)

---

présentée et soutenue publiquement le

ÉRUPTION BULLO-ULCÉREUSE AU COURS D'UN COMA CHLORALOSIQUE

Président : M. HARVIER, *Professeur*

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1948

DOYENS HONORAIRES :

MM. BALTHAZARD, ROUSSY, BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

DOYEN ..... BINET.
ASSESSEUR ..... VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	N...
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique cardiologique	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	ROBERT DEBRÉ.
Clinique des maladies infectieuses	N...
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques médicales	BENARD (H.). CHABROL. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL.
Clinique ophtalmologique	PORTES. VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	ALAJOUANINE.
Histologie	CHAMPY.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS (*suite*)

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	JUSTIN BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	N...
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générale	N...
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	RICHET (Ch.).
Problèmes alimentaires (*chaire à titre personnel*)	LELONG.
Puériculture	DESGREZ (H.).
Radiologie médicale	DECHAUME.
Stomatologie	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	LAROCHE (G.).

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. DOGNON (Physique médicale), GAILLARD (Parasitologie), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE (M.) (Chimie médicale), Mlle J. LÉVY (Pharmacologie), OLIVIER (Anatomie), PIEDELIEVRE (Médecine légale).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	DELMAS.
Anatomie pathologique.	DELARUE.
	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Bactériologie	BONNET.
Chimie médicale	FASQUELLE.
	ETTORI.
	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FEVRE.
	FUNCK-BRENTANO
	MENEGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	MERLE D'AUBIGNÉ.
	ROUX.
	PADOVANI.
	LÉGER.
	HUGUIER.
	RUDLER
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER.
	DEPARIS.
Maladies mentales	BARUK.
	DE SÉZE.
	BARIETY.
Médecine générale	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	KOURILSKY.
	MAURIC.
Médecine générale	DECOURT.
	LAMY.
	HAMBURGER.
	DREYFUS (G.).
	FAUVERT.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENEAU.
	LENEGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIE.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET.
	LACOMME.
	SUREAU.
	VARANGOT.
Ophtalmologie	RENARD.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L.).
Parasitologie coloniale	N...
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pharmacologie	CHEYMOL.
	N...
Physiologie	BARGETON.
	PARROT.
Physique médicale	N...
Thérapeutique	TURPIN.
Urologie	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGES RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (Chirurgie générale), HUGUENIN (Anatomie pathologique), LE LORIER (Obstétrique), VAUDESCAL (Obstétrique).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique O. R. L.	HALPHEN.
Clinique médicale	CHEVALLIER.

V. — CHARGÉS DE COURS

	M.
Radiologie clinique	LEDOUX-LEBARD.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

	MM.
Bibliothécaire en Chef	Dr A. HAHN.
Bibliothécaires	MMlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur HARVIER

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Marcel PERRAULT

Médecin de l'Hôpital Lariboisière

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a aidé de ses précieux conseils dans l'élaboration de ce travail.

INTRODUCTION

Nous avons eu l'heureuse fortune d'observer, dans le service de notre maître, le Docteur Marcel Perrault, Médecin de l'Hôpital Lariboisière, un cas de coma chloralosique, consécutif à une tentative de suicide, qui se singularisa fortement par le fait qu'il s'accompagna d'une éruption précoce et importante, d'allure érythémato-ortiée au début, puis rapidement phlycténulaire et ulcéreuse, de cicatrisation extrêmement lente. Cette éruption siégeait à la face antéro-interne des cuisses et des jambes, bilatérale et symétrique.

Toutes nos recherches bibliographiques, ni les interrogations directes à nombre de dermatologues éminents, ne purent nous permettre de retrouver mention d'un fait analogue.

La clinique et les examens biologiques nous ont donné la conviction absolue que cette éruption était bien en rapport avec l'intoxication chloralosée et avec nulle autre.

Il s'agit sans doute ici d'un cas *princeps*.

Ceci nous a paru justifier le travail qui suit, où, après avoir donné le détail de l'observation et avoir

rappelé succintement l'actuel de nos connaissances concernant l'intoxication chloralosique, nous procéderons à un rapprochement analogique de l'éruption observée chez notre malade avec ce que les auteurs ont décrit au cours des intoxications barbituriques et oxycarbonées.

Nous terminerons enfin en formulant les quelques hypothèses pathogéniques plausibles et en indiquant pourquoi, dans notre cas comme dans les éruptions similaires au cours d'autres comas toxiques, nous penchons volontiers vers une responsabilité nerveuse centrale.

C'est pour nous un agréable devoir que de remercier ici tous ceux qui nous ont aidé à des titres divers à l'élaboration de ce modeste travail et tout particulièrement, M. le Docteur Marcel Perrault, Médecin de l'Hôpital Lariboisière, qui voulut bien nous accueillir dans son service, nous guider dans ces recherches et aux conseils de qui nous devons rapporter une grande part du mérite qui s'attache à cette étude.

OBSERVATION

Madame G... 31 ans, Charcutière, est amenée d'urgence à l'hôpital Lariboisière, salle Voillemier, le 10 février 1947, à 21 heures.

L'interne de garde qui l'a reçue signale qu'elle était, à son arrivée, dans un coma profond, légèrement cyanosée, les pupilles en myosis. Les réflexes tendineux étaient très vifs et la malade présentait des soubresauts à la moindre excitation.

Il n'existait pas de signes de localisation neurologique. La température rectale était de 37° 2.

Le mari déclare que Madame G... a été trouvée par sa mère dans l'état actuel ; il signale que vraisemblablement sa femme a absorbé le contenu de deux tubes, soit 8 grammes d'anhydroglucochloral. Pas d'intoxication oxycarbonée possible dans la pièce où a été trouvée la malade.

Dans les urines envoyées au Laboratoire, on note l'absence de barbituriques, *mais la recherche du chloralose est légèrement positive.*

Le lendemain matin, 11 février, nous nous trouvons en présence d'une malade dans un coma complet, un

peu cyanosée, les extrémités froides. La respiration est saccadée, superficielle, rapide (40 respirations par minute) ; le rythme cardiaque est de 150 battements par minute ; le pouls radial non perceptible, la tension artérielle imprenable.

Tous les réflexes tendineux sont abolis, les réflexes cutanés nuls. La malade ne réagit à aucune excitation. Les pupilles sont en myosis, le réflexe cornéen aboli. La température s'est élevée brutalement de 37° 2 la veille à 41° 3.

On note enfin, fait qui n'existait pas à son arrivée, l'existence de lésions cutanées siégeant à la face antéro-interne des cuisses et des jambes.

Il s'agit de placards d'érythème ortié irréguliers d'aspect serpigineux, entourant des îlots de peau saine. Au niveau de ces placards, la peau est surélevée, rouge, chaude, infiltrée.

A leur surface, existent à certains endroits des phlyctènes jaunâtres, tendant à confluer et dont la disposition se modifie presque à vue d'œil, certaines phlyctènes s'affaissant, alors que de nouvelles apparaissent.

Ces phlyctènes sont de taille variable, les plus grosses de la dimension d'une noix. Elles contiennent une sérosité claire, de couleur jaune d'or, *dans laquelle l'analyse chimique décélera la présence de chloralose* (réaction classique à la pyridine).

La thérapeutique instituée les 24 premières heures consiste en :

Carbogène au moyen de la tente de Binet et Bochet. Sérum glucosé en goutte à goutte intra-veineux

avec, dans le sérum, un milligramme d'adrénaline et une ampoule de 3388 R. P. (analeptique TANRET) (1).

Syncortil : 10 milligrammes toutes les 2 heures.

1 ampoule de Coramine intra-veineuse toutes les 2 heures.

Pénicilline : 400.000 unités par 24 heures.

Le lendemain, 12 février, la malade est partiellement sortie du coma ; elle présente, comme au moment de son arrivée, une hyperexcitabilié importante, pousse des gémissements au moindre frôlement, les réflexes sont très vifs avec clonus du pied ; la cyanose et la dyspnée ont disparu.

La température est retombée à 37° 2, la tension artérielle est à 9 1/2-7.

Les lésions cutanées sont identiques ; les phlyctènes ne se modifient pas.

Au niveau de la région sacrée, on note la présence de deux plaques érythémateuses symétriquement dis-

---

(1) Le 3388 R. P. ou analeptique TANRET, du nom de son promoteur le Dr TANRET, Assistant des Hôpitaux de Paris, contient en proportions adéquates et synergiques :

Caféïne	0,20	grammes
Atropine	0,001	gr.
Adrénaline	0,0003	gr.
Dacoréne	0,10	gr.
Acide lactique	0,10	c c.
Lactate de sodium	0,30	gr.
Lactate de calcium	0,35	gr.
Chlorure de calcium	0,25	gr.
Succinate de sodium	0,20	gr.
Eau distillée q. s. p.	10	c. c.

Il s'agit d'un produit extrêmement actif qui nous a permis plusieurs fois de redresser des situations apparemment désespérées chez des patients en état de mort imminente.

posées de chaque côté de la ligne médiane et qui disparaîtront rapidement.

Le 13 février, la malade est complètement sortie du coma, répondant bien à l'interrogatoire. Son pouls est à 120, régulier ; la tension artérielle est à 10-7 1/2. Les réflexes sont inchangés, les pupilles normales. Les phlyctènes ont tendance à se plisser et à s'affaisser, tandis que l'éruption sous-jacente pâlit.

Le taux de l'urée sanguine est alors de 2 gr. 72 p. 1000.

Les jours suivants, les réflexes redeviennent normaux, la tension artérielle remonte, la température restera aux environs de 38° pendant quelques jours, pour redescendre ensuite à la normale.

Numération globulaire, le 18 février :

Globules rouges	3.400.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires neutrophiles	68 %
Polynucléaires éosinophiles	4 %
Grands lymphocytes	13 %
Petits lymphocytes	3 %
Monocytes	12 %

Urée sanguine le 18 février : 0 gr. 43 p. 1000.

L'aspect urticarien de l'éruption disparaît progressivement. Les phlyctènes vont persister quelques jours et *le 18 février on note encore la présence de chloralose dans la sérosité qu'elles contiennent.*

Puis les phlyctènes vont s'affaisser et crever et à leur place apparaissent de petites escarres profondes de deux à trois millimètres qui sont encore inchan-

gées quand la malade sort, sur sa demande, le 28 février.

On revoit la malade le 25 mars : les escarres ne sont pas encore cicatrisées.

Fin avril, les lésions présentent un aspect cicatriciel, avec début de dermite ocre. On note une forte infiltration au niveau des lésions. Il persiste encore des zones non cicatrisées à la cuisse droite, à la cuisse gauche, à la jambe gauche et deux escarres talonnières.

Ainsi, nous nous trouvons en présence d'une malade qui, à la suite d'une intoxication aiguë par le chloralose, a présenté les signes d'un coma chloralosique profond accompagné d'hyperthermie et d'hyperazotémie et chez laquelle on a pu identifier le chloralose dans les urines.

Il est apparu en outre, chez cette malade, une éruption bullo-ulcéreuse siégeant à la face antéro-interne des cuisses et des jambes, évoluant vers des escarres de cicatrisation très lente.

Le diagnostic étiologique de l'intoxication n'est pas douteux puisque :

1° Une bonne part au moins des symptômes observés correspondait bien à l'allure habituelle de l'intoxication chloralosique ;

2° L'anamnèse écarte l'intoxication oxycarbonée et affirme l'intoxication chloralosique ;

3° Les examens biologiques écartent le CO et les barbituriques et affirment la responsabilité du chloralose, décelé non seulement dans les urines, mais dans les bulles.

Cependant, au premier abord, la coexistence de l'éruption cutanée bulleuse et du coma profond dans lequel se trouvait Madame G... le 11 février, c'est-à-dire quelques heures après l'absorption du toxique, pouvait orienter le diagnostic vers une intoxication aiguë due aux barbituriques ou à l'oyxde de carbone, plutôt que vers une intoxication par le chloralose dans laquelle le coma est la plupart du temps incomplet et qui n'avait, dans les cas signalés jusque-là, jamais été accompagnée d'une éruption similaire.

RAPPEL SOMMAIRE CONCERNANT LES INTOXICATIONS PAR LE CHLORALOSE

Il n'est pas question de reprendre ici l'étude de l'intoxication par le chloralose dans son ensemble.

Cependant, nous rappellerons, en peu de mots, l'essentiel de la constitution et des propriétés chimiques et physiques de ce produit, son historique et les principaux symptômes observés au cours des intoxications qu'il détermine.

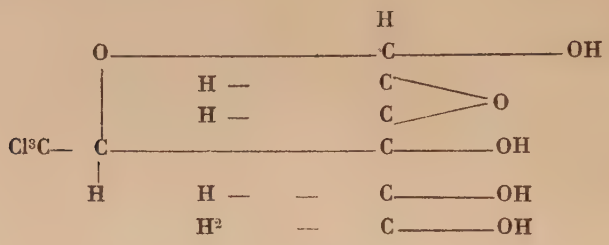
CONSTITUTION CHIMIQUE :

Le chloralose ou glucochloral ou anhydroglucochloral, de formule $C^8\ H^{11}\ Cl^3\ O^6$, se prépare, d'après RICHET et HANRIOT par condensation, avec élimination d'eau, du chloral anhydre avec le glucose sec.

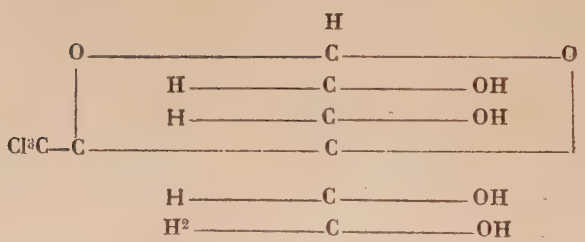
$$\underset{\text{Chloral}}{C\ Cl^3CHO} + \underset{\text{Glucose}}{C^6H^{12}O^6} = \underset{\text{Chloralose}}{C\ Cl^3C^7H^{11}O^6} + HO$$

Les formules de constitution les plus courantes sont celles de HANRIOT, de PETIT et POLONOWSKI et de PICTET, dans lesquelles la liaison du chloral et du glucose

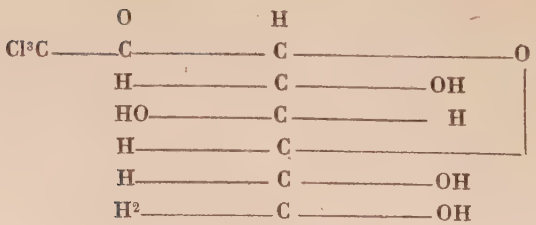
se fait de carbone à carbone, en laissant les 4 oxhydriles libres et se différenciant par l'emplacement de la fonction oxydique.



HANRIOT



PETIT et POLONOWSKI



PICTET et REICHEL

Propriétés physiques et chimiques.

On sépare par cristallisation fractionnée deux composés différents :

I. — *Le corps α ou α chloralose,* peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude, l'alcool et l'éther. Son point de fusion est 187°.

C'est un corps inodore, de saveur amère, désagréable.

II. — *Le corps β ou parachloralose,* difficilement soluble dans l'eau chaude, peu soluble dans les différents solvants, dont le point de fusion est 227°.

Le chloralose, qui résulte de la condensation du chloral et du glucose, ne possède plus les propriétés réductrices de chacun de ses composants. L'hydrolyse du chloralose libère le chloral qui peut être identifié par la réaction à la pyridine (Hariri).

Le chloralose s'élimine par les urines en partie sous forme de chloralose, en partie sous forme d'un conjugué glycuronique : l'acide chloraloseglycuronique.

Historique :

Le chloralose fut découvert en 1889 par Hefter qui cessa très vite de s'y intéresser, le jugeant très toxique.

L'étude en fut reprise en 1893 par M. Hanriot et Ch. Richet qui mirent en lumière ses propriétés hypnotiques et anesthésiantes et l'introduisirent en physiologie.

Son efficacité thérapeutique fut confirmée par de

nombreuses observations publiées dès 1893 par Landouzy, P. Marie, R. Moutard-Martin, Ch. Segard, Ch. Féré, Chouppe, Goldenberg, Houdaille en France et à l'étranger par : Fleming, U. Mosso, E. Maragliano, A. Marzo, C. Lambroso, Giovanelli, Casaretti, Capelleti, L. d'Amore, E. Morselli, F. G. Morill.

Mais dès 1894, E. Maragliano, Chambard, Maraudon de Montyel publiaient des accidents survenus à la suite d'absorption de doses trop fortes.

Puis à la suite des observations publiées par H. Rendu, Talamon, Morel-Lavallée, Merigot de Treigny qui montraient la multiplication de ces accidents, l'emploi du chloralose devint très restreint en thérapeutique et il ne servit plus que dans les laboratoires de physiologie.

Ch. Richet le donna pendant la guerre, en 1918, comme anesthésique, chez des blessés en état de choc et d'hypotension ; il obtint ainsi de bons résultats chez des malades fragiles pour lesquels les anesthésiques habituels auraient été dangereux.

J. Chevalier et A. Cherbulliez qui en reprennent l'étude à partir de 1924, affirment que c'est la présence de parachloralose qui détermine tous les inconvénients et accidents occasionnés par ce produit depuis sa découverte.

Par la suite, de nouveaux cas d'intoxication ont été publiés, notamment par May, Mozziconacci et Mlle Moricet ; Duvoir, Desoille et Derobert ; Lasserre et Blanc ; Auguste et Paris. La thèse de Mozziconacci (Paris, 1940) constitue une très bonne étude d'ensemble du coma chloralosique.

En 1942, un rapport du Professeur Fabre à l'Académie de Médecine conclut à l'inscription du chloralose au tableau C.

Principaux symptômes de l'intoxication par le chloralose.

On retrouve chez l'homme au cours de l'intoxication par le chloralose des symptômes peu différents de ceux que l'on peut observer chez le chien et les autres animaux de laboratoire soumis à l'anesthésie par ce corps.

Avec Mozziconacci, on peut distinguer trois phases dans la marche de cette intoxication :

D'abord *une phase de sommeil pré-comateux* pendant laquelle, le sujet s'étant endormi calmement quelques instants après l'absorption, commencent à apparaître les premiers signes pathologiques qui se traduisent par :

une respiration bruyante et stertoreuse,
des trémulations de la face,
un tremblement des mains,
des paroles sans suite et parfois une vive agitation.

A cete période qui fait rarement défaut, et dure de deux à cinq heures, fait suite *la phase comateuse* qui peut durer de deux à huit heures.

Le malade présente alors : soit un coma complet avec stertor, incontinence sphinctérienne et résolution musculaire ; mais, même alors, il est agité de brèves secousses musculaires de la face et des membres.

Soit, le plus souvent, un coma incomplet : le malade répondant confusément aux questions posées avec insistance, sans cesse agité et traversant parfois des crises de délire, est parcouru par des SECOUSSES MUSCULAIRES prédominant à la face et aux membres supérieurs, mais atteignant aussi le dos et les membres inférieurs et consistant en des contractions cloniques et parfois aussi toniques, simultanées à droite et à gauche. Très souvent ces secousses musculaires sont très atténuées.

La signature de l'intoxication est constituée par une HYPEREXCITABILITÉ MOTRICE : le moindre choc déclanche de brèves contractions musculaires diffusées à tout le corps et suivies parfois de petits mouvements convulsifs.

L'EXAGÉRATION DES RÉFLEXES TENDINEUX, qui est la règle, ne fait place à l'hypotonie que dans les cas de coma profond qui s'accompagnent alors d'une disparition du réflexe cornéen. Les pupilles sont presque toujours en mydriase.

Contrastant avec la gravité des autres symptômes, l'état général est parfaitement conservé. Le visage est rouge, coloré, parfois cyanosé.

En général le chloralose, même à des doses toxiques n'a aucune action sur le cœur, ni sur la tension artérielle.

Dans un tiers des cas environ, on observe des troubles respiratoires spasmodiques qui sont parfois à l'origine de complications pulmonaires ultérieures. Rarement, ces malades présentent des troubles sphinctériens et des vomissements.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine, mais on peut y déceler du chloralose.

Pendant *la phase du sommeil post-comateux* qui dure de huit à dix heures, le malade se calme et glisse dans un sommeil tranquille.

L'évolution est presque toujours bénigne. Les complications cardio-vasculaires sont très rares, mais il existe parfois des complications pulmonaires tardives qui, chez la malade de May, Mozziconacci et Mlle Morizet ont amené la mort à la suite d'une suppuration pulmonaire gangréneuse.

Recherche dans les urines :

On peut identifier le chloralose dans les urines par divers procédés. Celui qui a été mis en œuvre ici est la réaction à la pyridine mise au point par Cheramy. 20 cm³ d'urine additionnée de 1 cm³ d'acide sulfurique et de 0 gr. 50 de noir décolorant (Norit-Poulenc par exemple) sont maintenus à l'ébullition cinq à dix minutes dans un appareil muni d'un réfrigérant à reflux.

La liqueur, refroidie et filtrée, est placée dans un tube à essai avec 2 à 3 cm³ de pyridine incolore et son volume de lessive de soude. Le mélange bien agité est porté 1 à 2 minutes au bain-marie bouillant. En présence de chloralose, la couche de pyridine qui surnage se teinte de rose ou de rouge cerise suivant les quantités mises en œuvre.

La réaction est positive avec 0 gr. 10 de chloralose par litre. Elle est fournie également par le chloral, le chloroforme, le bromoforme, l'iodoforme qui peuvent donc constituer des causes d'erreur.

Comparaison de l'éruption bullo-ulcéreuse observée dans notre cas de coma chloralosique avec celles occasionnées par les barbituriques et l'oxyde de carbone.

Les caractères morphologiques, topographiques, évolutifs et même en quelque sorte étiologiques (éruption survenant au cours d'un coma toxique) des éléments cutanés observés dans notre cas de coma chloralosique n'étaient pas sans évoquer dans notre esprit les éruptions analogues bien connues au cours de certains comas oxycarbonés et barbituriques.

Chez notre malade, rappelons-le, les phénomènes cutanés sont apparus dès le lendemain de l'absorption du toxique, alors que la malade est dans sa phase de coma profond :

L'éruption, localisée symétriquement au niveau de la face antéro-interne des cuisses et des jambes, est constituée par des bulles jaunâtres reposant sur des placards d'érythème ortié, au niveau desquels la peau est infiltrée.

Ces phlyctènes, dont la disposition se modifie d'une manière rapide, sont de taille variable, et contiennent une sérosité claire, jaune d'or, dans laquelle à deux reprises, à une semaine de distance (le 11 et le 18 février) on a identifié le chloralose par la réaction à la pyridine.

Le lendemain, on ne note aucune modification ; mais le 13 février, alors que la malade est sortie du coma, les phénomènes cutanés ont tendance à s'atténuer : les placards d'érythème pâlissent et les phlyctènes commencent à s'affaisser.

Puis ces symptômes se modifient progressivement les jours suivants : l'aspect urticarien disparaît et les phlyctènes, après s'être affaisseés et crevées, sont remplacées par de petites escarres profondes qui persistent assez longtemps puisqu'elles ne sont pas cicatrisées le 25 mars, c'est-à-dire 1 mois et demi après l'apparition des phlyctènes, et qu'elles sont encore loin de l'être fin avril.

Il faut aussi signaler, deux jours après l'absorption du chloralose, la brève apparition au niveau de la région sacrée, de deux plaques érythémateuses symétriquement disposées de chaque côté de la ligne médiane.

*
**

Au cours de certains comas dus aux *barbituriques* il apparaît, dans un délai variable, du deuxième au neuvième jour (Moulle) — après l'ingestion du produit en cause, une éruption bullo-ulcéreuse, localisée dans la plupart des cas aux points de pression : à la région fessière, à la région sacrée et au talon ; mais non toujours : à la face externe de la cuisse, sur le dos du pied, à la plante du pied dans les cas observés par Villaret, Bith et Desoille.

L'évolution de ces lésions a très bien été décrite par Moulle. « Le début des lésions se fait d'ordinaire par des phlyctènes. C'est du moins à ce stade qu'on voit pour la première fois les malades. Un érythème précède en effet constamment la phlyctène ; il est parfois très fugace.

Ces phlyctènes sont de taille variable. Parfois très

petites, elles sont le plus souvent de la taille d'une noisette et peuvent atteindre plusieurs centimètres de diamètre. Au niveau des doigts et des orteils, elles entourent la région unguéale.

Les phlyctènes sont entourées d'un placard rouge, œdématié, d'une infiltration de la peau et du tissu cellulaire sensible, parfois nettement douloureux. Elles contiennent un liquide clair, aseptique, riche en albumine. Au bout d'un temps variable mais court, ne dépassant pas trois ou quatre jours, elles s'ouvrent et laissent place à des escarres. Ces deux stades successifs font donner par Loederich et Mme J. B. Pichon à ces accidents le nom de forme bullo-ulcéreuse.

Les ulcérations, le plus souvent secondaires, apparaissent dans certaines observations primitives. Elles revêtent deux formes suivant leur localisation :

Au niveau des doigts et des orteils, elles sont comparables aux lésions que donne la gangrène : elles sont sèches, noirâtres, donnent à la peau un aspect parcheminé.

Leur évolution est lente, elles ne s'étendent pas et s'éliminent en quelques semaines sans laisssr de cicatrices appréciables.

Ailleurs, les ulcérations, irrégulières, sont rapidement extensives ; elles atteignent successivement la peau, le tissu cellulaire, le muscle même.

N'atteignant que la peau, leur fond est sec et noir, leur base est souple. Elles cicatrisent vite en une huitaine de jours.

Etendues aux tisssus cellulaires, aux muscles, elles reposent sur une base indurée, sont entourées d'un

placard infiltré parfois douloureux et peuvent alors s'accompagner d'une adénopathie douloureuse. Il se produit à leur niveau une surinfection par des microbes banaux aux endroits normalement souillés et une nécrose plus ou moins étendue qui peut amener une importante perte de substance.

Coste et Bolgert signalent qu'après une ulcération il se produit une élimination d'une bonne partie de la masse charnue fessière. Dans ce cas, la cicatrisation est longue et ne se fait complètement qu'en six semaines à deux mois, laissant une cicatrice variable suivant l'importance de la lésion et de son siège ».

Chez les sujets intoxiqués par *l'oxyde de carbone* il n'est pas rare d'observer des éruptions bulleuses (pemphigus ou phlyctènes à contenu séreux) suivis de gangrène.

La localisation est variable : comme dans le cas des barbituriques, ces accidents cutanés apparaissent pour certains, de préférence aux points de pression ou aux endroits où les plans osseux sont superficiels : région scapulaire, trochantérienne, lombo-sacrée (Florand, Nicaud, Froment), fesses, malléoles, creux poplité, plante du pied (Giraud et Richard), au niveau du gros orteil (Rathery et Gournay), aux faces plantaires (Laignel-Lavastine et Alajouanine). Pour Mathieu, en plus des localisations précédentes, ces lésions peuvent suivre aussi une topographie nerveuse : face antérieure des cuisses, abdomen, thorax.

Les phlyctènes apparaissent au cours même de l'intoxication aiguë ou dans les jours suivants, elles sont souvent précédées par des ecchymoses étendues, des

gonflements localisés et des oedèmes segmentaires, des placards urticariens à contours irréguliers sur lesquels elles se développent.

La rupture de ces phlyctènes est suivie de la formation d'escarres de taille variable, recouvertes parfois au début d'une mince pellicule épidermique qui laisse bientôt la place à un placard gangréneux sec, peu douloureux, sans tendance à la surinfection, mais non plus à la cicatrisation.

***

Il est possible de relever des analogies dans les éruptions bullo-ulcéreuses provoquées par le chloralose d'une part, les barbituriques et l'oxyde de carbone d'autre part.

D'abord dans leur date d'apparition qui a lieu dès le deuxième jour dans le cas que nous étudions, alors qu'elles surviennent en général précocement au cours d'une intoxication aiguë par l'oxyde de carbone et les barbituriques, souvent dans les trois premiers jours, plus rarement dans les jours suivants.

Les lésions suivent la même marche générale : les phlyctènes apparaissent dans les trois cas sur des placards rouges, infiltrés, d'aspect urticarien. Elles sont elles-mêmes de taille variable, cependant parfois plus étendues dans les intoxications par l'oxyde de carbone ; elles contiennent un liquide clair et s'ouvrent après quelques jours pour laisser à leur place des escarres qui cicatrisent après un temps plus ou moins long, parfois réduit à quelques jours dans le

barbiturisme aigu, alors qu'il faut compter au moins six semaines à deux mois dans la plupart des cas. L'évolution paraît cependant être plus grave dans certains cas d'intoxication par l'oxyde de carbone et plus rarement par les barbituriques où la gangrène peut entraîner une élimination imporante de tissus et parfois même a pu exceptionnellement, obliger à l'amputation (Bruggs).

Ce parallélisme que présentent ces trois intoxications dans leurs manifestations cutanées est en partie rompu par la localisation des lésions : dans les intoxications par l'oxyde de carbone et par les barbituriques celles-ci siègent en effet de préférence aux points de pression et dans les zones où les plans osseux sont superficiels, alors que les éruptions bullo-ulcéreuses observées chez notre malade sont situées à la face antéro-interne des cuisses, c'est-à-dire à un endroit où aucune des deux localisations énoncées ci-dessus ne sont respectées. Mais cette divergence n'est pas absolue puisque dans certains cas les lésions cutanées occasionnées par les barbituriques et l'oxyde de carbone échappent aussi à la localisation la plus courante. Témoin, le malade de Mathieu dont les manifestations cutanées se trouvaient au niveau de la face antérieure des cuisses, de l'abdomen et du thorax ; et dans certains cas de barbiturisme aigu : à la face externe des cuisses et à la plante des pieds.

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

La comparaison suggestive que nous venons de faire entre les éruptions bullo-ulcéreuses du coma oxycarboné et du coma barbiturique et celle qu'a présenté notre intoxiquée par le chloralose incite à se demander quel peut être le facteur commun.

On peut d'abord écarter une action caustique directe de chacun des toxiques. Nul des trois n'est irritant pour la peau ou les muqueuses. Le fait que nous ayons pu déceler très facilement le chloralose dans le liquide des bulles, — comme on peut en d'autres circonstances y déceler l'oxyde de carbone au cours de l'oxycarbonémie aiguë — n'a pour nous la valeur que diagnostique et nullement pathogénique.

On peut aussi écarter l'action immédiate, dans les trois cas, de l'oxyde de carbone. Nous y avons pensé un moment, étant donné la possibilité théorique de la formation de CO au cours de barbiturisme comme au cours de l'intoxication chloralosique, mais, outre que cette éventualité est effectivement toute théorique, de fait le dosage du CO dans le sang de notre patiente s'est avéré normal.

Reste une intervention du système nerveux. On a

incriminé parfois, pour expliquer la localisation souvent symétrique et de topographie grossièrement semblable à celle de certains territoires neurologiques, l'intervention des nerfs périphériques ou du sympathique. Rien, en réalité, n'a donné un appui positif à ces assertions.

Si l'on veut bien se souvenir que les éruptions bullo-ulcéreuses vues dans les trois toxiques ici envisagés (CO, barbituriques, chloralose) se voient au cours de comas profonds, avec souvent *comme dans notre cas,* hyperthermie non infectieuse, hyperazotémie, troubles divers de la vie végétative, on en vient à penser que c'est la localisation préférentielle même de l'intoxication (dans les trois cas le mésocéphale) qui explique le mieux, au cas de déterminations cutanées, leur aspect topographique évoquant une régulation nerveuse, leur aspect morphologique évoquant un trouble trophique, et enfin leur allure évolutive traînante comme d'une escarre.

CONCLUSIONS

1. — Nous rapportons une observation de coma chloralosique, consécutif à une tentative de suicide, dont le principal intérêt fut de s'accompagner d'une éruption bullo-ulcéreuse importante.

2. — Cette éruption bullo-ulcéreuse au cours de l'intoxication chloralosique n'est pas connue. Elle n'est signalée nulle part.

Notre observation en offre, semble-t-il, l'exemple initial.

3. — Cette éruption s'apparente fortement aux éruptions similaires décrites au cours de comas oxycarbonés et barbituriques.

4. — Nous émettons l'hypothèse que c'est la même atteinte des centres nerveux (mésocéphale, noyaux gris centraux) qui peut, dans les trois cas expliquer :

le coma,

les signes végétatifs associés,

les caractères spéciaux de ces éruptions bullo-ulcéreuses, de topographie, de morphologie et d'évolution si spéciales.

Vu : le Doyen de la Faculté,
L. BINET

Vu : le Président de thèse,
HARVIER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

AUGUSTE ET PARIS. — Intoxication volontaire par le glycochloral. *Société Médicale du Nord,* 29 novembre 1941.

AXEL. — Gangrène dans l'intoxication oxycarbonée. *Thèse,* Paris, 1924.

BINET — TANRET — CASTAIGNE. — Syndrome du noyau rouge à la suite d'une intoxication aiguë par le chloralose. *Société Médic. Hôp.*, 24 mai 1946. in *P. M.*, 8 juin 46.

BRIGGS (J. E.). — *J. of American Association,* 30 août 1919.

CHERAMY. — Recherche du chloralose dans l'urine. *Ann. Méd. Lég.*, 1939, page 631.

COSTE et BOLGERT. — Ulcérations dues aux barbituriques. *B. S. M. H.*, Séance du 9 juin 1933.

DEROBERT. — L'O.A.P. au cours des intoxications aiguës par le chloralose. *Soc. Méd. légale de France,* 11 décembre 44, in *P.M.*, 3 mai 45, p. 110.

DUVEAU. — Contribution à l'étude médico-légale du coma chloralosique. *Thèse,* Paris, 18 novembre 1942.

DUVOIR — DESOILLE et DEROBERT. — Intoxication volontaire mortelle par le chloralose. *Ann. Méd. lég.*, mai-juin 1942, p. 129.

FABRE. — Rapport sur le chloralose. *Ac. Méd.*, 22 décembre 1942.

FLORAND — NICAUD et FROMENT. — *B. S. M. H.*, 28 juillet 1922.

GIRAULD et RICHARD. — Intoxication par le gaz CO suivie de gangrène sèche, de phlegmatia alba dolens et de rétention recto-vésicale. *P.M.* 1er juillet 1922.

HANRIOT et RICHET. — De l'action physiologique du chloralose. *Bull. Soc. Biol.*, 1893, T. XIV, p. 1 et 129.

HANRIOT et RICHET. — De l'action physiologique du parachloralose. *Bull. Soc. Biol.*, 1893, T. XLV, p. 164.

HARIRI. — Contribution à l'étude toxicologique du chloralose. *Thèse Pharmacie*, 10 février 1943.

LAIGNEL-LAVASTINE et ALAJOUANINE. — *B.S.M.H.*, 1921.

LASSERRE et BLANC. — *Société de Médecine, Chirurgie et Pharmacie de Toulouse*, avril 1941.

LOEDERICH et Mme PICHON (J. B.). — *B. S. M. H.*, 24 novembre 1933.

MATHIEU. — *Gazette des Hôp.*, 21 novembre 1895.

MAY — MOZZICONACCI et Mlle MORIZET. — Intoxication volontaire par le chloralose. *B. S. M. H.*, 1939, p. 252.

MERIGOT DE TREIGNY. — Intoxication par le chloralose. *Journées Méd. de Paris*, 1900, p. 86.

MOREL-LAVALLÉE. — Accidents produits par le chloralose. *Bull. Méd.* 1894, p. 123.

MOULLE. — Contribution à l'étude des accidents cutanés bullo-ulcéreux au cours du barbiturisme aigu. *Thèse Méd.*, Paris, 1942.

MOZZICONACCI. — Le coma chloralosique. *Thèse Méd.*, Paris, 1940.

NEUMANN-PHILIPPI. — L'utilisation du chloralose comme hypnotique chez lhomme. *Thèse Méd.*, Paris, 1938.

RATHERY et GOURNAY. — *B. S. M. H.*, 1924, p. 486.

RENDU. — Des accidents produits par le chloralose, *B. S. M. H.*, Paris, 8 mars 1895.

RICHET. — Article chloralose : in *Dictionnaire de physiologie*, 1938, p. 582.

STAUB. — A propos de quelques cas de gangrène oxycarbonée. *Thèse Méd.*, Paris, 1939.

TIFFENEAU. — Sur la destinée du chloralose dans l'organisme et ses rapports avec la conjugaison glycuronique. *C. R. Acad. Sc.*, 1915, T. CLX, p. 38.

VILLARET-BITH et DESOILLE. — Ulcération cutanée due aux barbituriques. *Paris Méd.*, N° 44 du 29 octobre 1932.

Le François, Paris C. O. L. 15°217. Dépôt légal 1er trimestre 1948, n° 62
L'Imprimerie de l'Anjou — Angers — Dépôt légal 1er trimestre 1948, n° 100